

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

© Коллектив авторов, 2012  
УДК 576.825.211.095.5

**ХАРАКТЕРИСТИКА И ТРЕНДЫ ПЕРВИЧНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ  
УСТОЙЧИВОСТИ МБТ В РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ**

*И.В. Панин, В.Л. Добин, Д.Н. Оськин*

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань

Данная статья посвящена эпидемиологии лекарственно-устойчивого туберкулеза в Рязанском регионе. Была отмечена тенденция к увеличению количества больных туберкулезом женщин среднего возраста. Установлено, что за период 1999-2007 годов структура лекарственной резистентности микобактерий существенно не изменилась. Исключением послужило резкое увеличение числа случаев одновременной ЛУ к четырем АБП первого ряда. Достоверного влияния характера лекарственной резистентности на скорость и интенсивность роста культур МБТ выявлено не было.

**Ключевые слова:** туберкулез, эпидемиология, рязанский регион, лекарственная резистентность, микобактерии туберкулеза.

Многочисленные факты подтверждают увеличение распространенности и многообразия форм лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза во многих регионах мира [1]. Россия является страной с одним из высоких уровней распространенности лекарственно-устойчивого туберкулеза [2, 4].

Последняя приводит к понижению эффективности и увеличению сроков лечения больных. Так, по данным ВОЗ, процент успешного излечения среди впервые выявленных больных туберкулезом с бактериовыделением составляет 55%, а среди впервые выявленных без бактериовыделения и с рецидивами туберкулеза – соответственно 73% и 34%.

В 2010 году в России было зарегистрировано 109 904 случая впервые выявленного активного туберкулеза, что больше предыдущего показателя за 2009 год на 4% (в 2009 году – 105 530 случаев).

По оценкам ВОЗ количество случаев МЛУ туберкулеза среди впервые выявленных больных 2010 г. составило 19 000, среди больных, ранее получавших специфическую противотуберкулезную терапию – 21 000.

Достоверные исследования говорят о высокой распространенности первичной МЛУ в Брянской (12,9%), Томской (13,0%) областях, республиках Чувашия (14,2%) и Марий Эл (16,1%), Владимирской (14,0%), Белгородской (19,2%), Калининградской (19,3%), Ивановской (20,0%), Архангельской (23,8%), Псковской (27,3%) и Мурманской областях (28,3%) [3].

Целью нашего исследования было изучение распространенности, характера и трендов первичной ЛУ среди больных туберкулезом органов дыхания (ТОД) Рязанской области. Помимо этого мы провели сравнение массивности бактериовыделения, интенсивности и скорости роста культур МБТ у больных с ЛУ и ЛЧ туберкулезом.

**Материалы и методы**

Нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни и выделенных культур от 273 впервые выявленных больных с ТОД и бактериовыделением за 2007 г. У этих пациентов после выделения чистой культуры возбудителя проводилось определение лекарственной чувствительности МБТ методом абсолютных концентраций на питательной среде Левенштейна-Йенсена.

При этом первичная лекарственная устойчивость была обнаружена у 138 из них. Эти пациенты составили основную группу наблюдения. Группой сравнения были 135 пациентов с исходно лекарственно чувствительным туберкулезом.

Далее, для определения трендов ЛУ МБТ к препаратам I ряда, мы сравнивали данные, полученные в 2007 году, с результатами аналогичного исследования, выполненного кафедрой в 1999 г., в котором приняли участие 141 пациент, из которых у 52 была обнаружена первичная ЛУ (у 49 – исключительно к препаратам I ряда).

Полученные данные о массивности бактериовыделения, интенсивности и скорости роста МБТ анализировались методом Пирсона (хи-квадрат).

Для определения статистической значимости полученных результатов о трендах лекарственной устойчивости был использован параметрический критерий Стьюдента (t), рассчитанный на нормальное распределение вариационного ряда.

#### Результаты и их обсуждение

Демографическая характеристика впервые выявленных в 2007 году пациентов представлена в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

#### Возрастно-половая характеристика пациентов с впервые выявленным в 2007 году ЛУ туберкулезом (основная группа)

возраст	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	>70
мужчины	33 (23,91%)	27 (19,57%)	19 (13,77%)	16 (11,59%)	6 (4,35%)	0 (0%)
женщины	19 (13,77%)	9 (6,52%)	5 (3,62%)	1 (0,72%)	3 (2,17%)	0 (0%)
всего	52 (37,68%)	36 (26,09%)	24 (17,39%)	17 (12,32%)	9 (6,52%)	0 (0%)

Основной контингент заболевших ТОД с ЛУ возбудителя составляли мужчины в возрасте 21-30 лет (23,91%) и 31-40 лет (19,57%). Среди женщин преобладали 21-30 летние больные (13,77%).

Таблица 2

#### Возрастно-половая характеристика пациентов с впервые выявленным в 2007 году ЛЧ туберкулезом (контрольная группа)

возраст	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	>70
мужчины	23 (17,16%)	18 (13,43%)	24 (17,91%)	15 (11,19%)	2 (1,49%)	4 (2,99%)
женщины	13 (9,70%)	15 (11,19%)	4 (2,99%)	5 (3,73%)	4 (2,99%)	7 (5,22%)
всего	36 (26,86%)	33 (24,63%)	28 (20,90%)	20 (14,93%)	6 (4,48%)	11 (8,21%)

Достоверных различий в демографической характеристике основной и контрольных групп больных нами выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3

#### Нозологическая характеристика больных 2007 года с впервые выявленным ЛУ и ЛЧ туберкулезом

Диагноз	Больные с ЛУ ТОД	Больные с ЛЧ ТОД
Очаговый туберкулез	12 (8,69%)	11 (8,15%)
Инфильтративный туберкулез	70 (50,72%)	66 (48,89%)
Диссеминированный туберкулез легких	24 (17,39%)	19 (14,07%)
Туберкулема легких	17 (12,31%)	14 (10,37%)
Фиброзно-кавернозный туберкулез	9 (6,52%)	8 (5,93%)
Казеозная пневмония	1 (0,73%)	5 (3,70%)
Туберкулез бронхов	3 (2,17%)	4 (2,96%)
Туберкулез ВГЛУ	2 (1,45%)	6 (4,44%)
Туберкулез плевры	1 (0,73%)	2 (1,48%)

Как следует из таблицы 3, нозологическая структура туберкулеза в основной и контрольной группах пациентов в 2007 году была идентичной. В обеих группах преобладали инфильтративный (50,72% и 48,89%), диссеминированный туберкулез

(17,39% и 14,07%) и туберкулема легких (12,31% и 10,37%).

Сравнительные данные по массивности бактериовыделения методом посева при ЛЧ и ЛУ туберкулезе в 2007 году представлены в таблице 4.

Таблица 4

**Сравнение массивности бактериовыделения по результатам посева мокроты у больных основной и контрольной групп 2007 года**

Массивность бактериовыделения	Контрольная группа (n=135)		Основная группа (n=138)	
	абс. число	%	абс. число	%
(1+)	68	50,37%	73	52,90%
(2+)	24	17,78%	28	20,29%
(3+)	43	31,85%	37	26,81%

По данным бактериологического исследования достоверных различий в массивности бактериовыделения нами выявлено не было ( $\chi^2=0,965$ ;  $p > 0,05$  ( $p=0,617$ )). В обеих группах преобладало скудное бактериовыделение. Обильное отмечалось у трети обследованных больных.

Как видно из таблицы 5, исходные мазки мокроты оказались негативными до появления роста позитивных культур у трети пациентов обеих групп.

Таблица 5

**Сравнение массивности бактериовыделения по результатам бактериоскопии мокроты у больных с ЛУ и ЛЧ туберкулезом 2007 года**

Массивность бактериовыделения	Контрольная группа (n=135)		Основная группа (n=138)	
	абс. число	%	абс. число	%
отр	44	32,59%	46	33,33%
ед. КУМ	19	14,07%	15	10,87%
(1+)	34	25,18%	32	23,19%
(2+)	16	11,85%	27	19,57%
(3+)	22	16,30%	18	13,04%

Массивность бактериовыделения, оцениваемая по результатам бактериоскопии мокроты, в большинстве случаев в обеих сравниваемых группах также оказалась скудной. Обильное бактериовыделение было выявлено лишь у 18 больных в основной группе и у 22 – в группе контроля. Различия между основной и контрольной группами оказались недостоверными ( $\chi^2=9,488$ ;  $p > 0,05$  ( $p=0,440$ )).

Как уже указывалось, мы сравнивали также скорости роста культур микобактерий, выделенных из образцов мокроты

больных с моно-, полирезистентным и МЛУ туберкулезом, и культур, выделенных из образцов мокроты больных с лекарственно-чувствительными штаммами туберкулеза. Кроме того, мы провели за этот же год оценку интенсивности роста этих же культур путем подсчета количества колоний на питательной среде Левенштейна-Йенсена.

Скудным считался рост при наличии 1-20 КОЕ в пробирке, умеренным – 21-100 КОЕ в пробирке, интенсивным (обильным) – более 100 КОЕ в пробирке.

Было установлено, что рост всех лекарственно-чувствительных и резистентных колоний в 2007 году был зафиксирован преимущественно на 45-60 день после инокуляции образцов мокроты на питательные среды. Достоверного влияния лекарственной устойчивости на скорость роста МБТ нам установить не удалось ( $p>0,05$ ).

Также, как показали наши расчеты, интенсивность роста МБТ в 2007 году не

зависела от характера их лекарственной чувствительности ( $p>0,05$ ). Во всех сравниваемых группах преобладал скудный рост микобактерий.

В результате проведенного исследования установлено, что интенсивность и скорость роста ЛУ и ЛЧ МБТ друг от друга достоверно не отличались.

Спектр лекарственной устойчивости МБТ в 2007 году представлен в таблице 6.

Таблица 6

**Частота различных вариантов первичной ЛУ МБТ к противотуберкулезным препаратам в 2007 году**

Вариант ЛУ	АБП	Абс.	%		
К 1 препарату	S	44	57	31,88%	41,30%
	H	7		5,07%	
	R	1		0,72%	
	E	5		3,62%	
К 2 препаратам	SH	25	32	18,12%	23,19%
	SR	0		0%	
	SE	4		2,90%	
	HR	1		0,72%	
	HE	2		1,45%	
	RE	0		0%	
К 3 препаратам	SHR	14	28	10,15%	20,29%
	SRE	2		1,45%	
	SHE	11		7,97%	
	HRE	1		0,72%	
К 4 препаратам	SHRE	21	21	15,22%	15,22%

Монорезистентность зарегистрирована у 57 человек (41%), устойчивость к двум АБП – у 32 (23%) больных, к трем – у 28 (21%). Первичная ЛУ ко всем четырем АБП первого ряда выявлена у 21 (21%) больного.

Первичная мультирезистентность имела место у 37 (26,81%) из всех впервые выявленных в 2007 году больных с ЛУ ТОД. Среди всех выявленных видов первичной лекарственной устойчивости наиболее часто встречалась монорезистентность к стрептомицину (31,88%).

Всего было выявлено 13 разных вариантов первичной ЛУ. По данным исследования 1999 года определялось 11 вариантов первичной лекарственной резистентности.

Мы провели сравнение демографической и нозологической характеристик пациентов с ЛУ туберкулезом за 2007 и 1999 годы. Нами была установлена достоверная тенденция к увеличению количества больных женщин в возрасте 41-50 лет ( $p<0,05$ ;  $t=2,4$ ). Достоверных изменений нозологической структуры указанных групп больных нами выявлено не было ( $p>0,05$ ).

Таблица 7

*Сравнение распределения вариантов ЛУ МБТ за последние 8 лет*



Нами был выявлен достоверный рост резистентности одновременно к четырем препаратам первого ряда ( $p < 0,01$ ), что является отражением неблагоприятной тенденции эволюции МБТ в рязанском регионе.

Таблица 8

*Динамика ЛУ МБТ к АБП I ряда*

АБП	1999 г.		2007 г.		t
	Абс.	%	Абс.	%	
Стрептомицин	45	47,37%±5,12	121	41,87%±2,90	0,94
Изониазид	24	25,26%±4,46	82	28,37%±2,65	0,6
Рифампицин	10	10,52%±3,15	39	13,49%±2	0,8
Этамбутол	16	16,84%±3,84	47	16,26%±2,17	0,13

Как видно из таблицы 8, установить достоверные различия между сравниваемыми группами не удалось ( $p > 0,05$ ).

**Выводы**

В результате проведенного исследования нами установлено, что демографическая и нозологическая структура основной и контрольной групп 2007 и 1999 годов являлась одинаковой. Характер лекар-

ственной чувствительности возбудителя туберкулеза на них не влиял.

В ходе изучения трендов демографической характеристики больных с ЛУ МБТ за период 1999-2007 года удалось выявить достоверную тенденцию к увеличению среди них количества женщин в возрасте 41-50 лет.

Полученные данные не подтверждают наблюдения Billington O.J. [2] и Tungusova O.S. [4] о различиях культуральных свойств ЛУ и ЛЧ штаммов МБТ. По нашим наблюдениям ЛЧ и ЛУ колонии микобактерий не различались по скорости и интенсивности роста, а массивность бактериовыделения была идентичной в основной и контрольной группах больных. Это может свидетельствовать о том, что вирулентность ЛУ и ЛЧ штаммов МБТ сильно не отличалась.

Также мы хотим отметить, что у одной трети больных с лекарственной устойчивостью возбудителя исходные мазки мокроты были отрицательными. Скудное бактериовыделение наблюдалось более чем у половины больных с лекарственно устойчивым туберкулезом. Таким образом, по нашим наблюдениям, массивность бактериовыделения не может предопределять возможность лекарственной устойчивости.

В структуре ЛУ 2007 г. было выявлено 13 разных вариантов резистентности, а в 1999 г. – только 11 вариантов. Наиболее часто встречалась монорезистентность к стрептомицину. В спектре ЛУ среди впервые выявленных больных доля первичной мультирезистентности была значительной.

При отсутствии динамики ЛУ к отдельным противотуберкулезным препаратам за период 1999-2007 года значительно возросло число больных с одновременной лекарственной резистентностью к 4 АБП I ряда, что может являться отражением неблагоприятной тенденции эволюции МБТ в рязанском регионе.

#### Литература

1. Данилова Е.В. Особенности клинического течения и эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания с первичной лекарственной устойчивостью возбудителя: дис. ... к.м.н. – Иваново, 2005.
2. Physiological cost of rifampin resistance induced in vitro in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2009. – Vol. 43, №8. – P. 1866-1869.
3. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing WHO/HTM/TB/2011.16. – Geneva, Switzerland: WHO, 2011.
4. Impact of drug resistance on fitness of *Mycobacterium tuberculosis* strains of the W-Beijing genotype // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2004. – №42. – P. 281-290.

## CHARACTERISTICS AND TRENDS OF PRIMARY DRUG RESISTANCE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS IN RYAZAN REGION

*I.V. Panin, V.L. Dobin, D.N. Oskin*

**The article is devoted to drug-resistant tuberculosis in the Ryazan region. There is a tendency to the increase of the amount of tubercular patients among women of middle ages. It is stated that in the period from 1999 to 2007 mycobacteria's structure of drug-resistance has not changed considerably. The exception was a dramatic increase of cases with simultaneous drug-resistance to the four first-line antibiotics. The direct interdependence between the character of drug-resistance and the speed and intensity of tuberculosis microorganisms growth has not been found yet.**

**Key words:** *tuberculosis, epidemiology, Ryazan region, drug resistance, Mycobacterium tuberculosis.*

Добин Виталий Лазаревич – д.м.н., проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздравсоцразвития России. 390026, г. Рязань ул. Высоковольтная, д. 9.